



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

FLORE

Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

Analoghi del GnRH: agonisti e antagonisti

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

Analoghi del GnRH: agonisti e antagonisti / G. Scarselli; C. Comparetto; M. Coccia. - STAMPA. - (2006), pp. 1729-1744.

Availability:

This version is available at: 2158/352061 since:

Publisher:

Verduci

Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)

RIASSUNTO

L'ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH) ed i suoi analoghi sono stati ampiamente usati in medicina clinica da quando sono stati identificati e sintetizzati nel 1971. Il GnRH nativo stimola le cellule dell'ipofisi anteriore ed è usato per l'induzione dell'ovulazione in caso di amenorrea ipotalamica e policistosi ovarica.

Gli agonisti del GnRH (GnRH-a), che hanno una potenza maggiore ed una emivita più lunga rispetto al GnRH nativo, producono una iniziale stimolazione delle cellule ipofisarie che provoca la secrezione dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) e dell'ormone luteinizzante (LH) e la conseguente risposta gonadica. Questa risposta è seguita dalla *down-regulation* e dall'inibizione dell'asse ipofisi-gonade.

Gli antagonisti del GnRH (GnRH-ant) sopprimono prontamente le gonadotropine ipofisarie tramite la competizione per il recettore del GnRH (GnRH-R), evitando quindi la fase iniziale di stimolazione provocata dai GnRH-a. La sospensione del trattamento con GnRH-ant conduce a un rapido e prevedibile recupero dell'asse ipofisi-gonade.

Gli analoghi del GnRH costituiscono dei potenti agenti terapeutici, rivelatisi molto utili in diverse indicazioni cliniche. Queste indicazioni includono il trattamento dell'endometriosi, dei leiomiomi uterini, dell'irsutismo, del sanguinamento uterino disfunzionale (DUB), della pubertà precoce, le tecniche di riproduzione assistita (ART) e la terapia di alcuni tumori ormono-dipendenti.

INTRODUZIONE

Basse dosi del GnRH nativo, somministrate in maniera pulsatile per mimare quelle trovate nei vasi portali ipotalamici, ripristinano la fertilità in pazienti ipogonadiche e sono efficaci anche nel trattamento del criptorchidismo e del ritardo puberale.

La somministrazione di dosi elevate di GnRH nativo o di analoghi agonisti causa la desensibilizzazione dell'ipofisi, con la conseguente riduzione della gametogenesi gonadica e della sintesi degli ormoni steroidei e peptidici. Questo fenomeno trova una vasta applicazione terapeutica nella medicina clinica in un'ampia gamma di patologie quali l'endometriosi, la fibromatosi uterina, la riproduzione assistita e la terapia di alcuni tumori ormono-dipendenti come il carcinoma della prostata e della mammella. In più, gli analoghi del GnRH sono stati usati come anticoncezionali maschili e femminili di nuova generazione.

Prendendo in esame le tecniche di fecondazione *in vitro* (IVF), queste prevedono la stimolazione ovarica controllata (COS) per ottenere una crescita follicolare idonea. Le preparazioni gonadotropiniche, quali la gonadotropina menopausale umana (hMG) o l'FSH, sono usate per l'induzione della superovulazione. Talora, durante questi trattamenti può ritenersi necessaria la sospensione del ciclo, a causa di una scarsa risposta o di una risposta eccessiva alla stimolazione ovarica, ma anche in seguito al riscontro di un picco prematuro di LH; infatti, livelli elevati di LH hanno un ruolo negativo sull'esito riproduttivo in IVF, in quanto si associano a una ridotta percentuale di gravidanze e ad una aumentata incidenza di aborto spontaneo. Pertanto, nell'ambito del trattamento di induzione della superovulazione per IVF, i centri di procreazione medicalmente assistita (PMA) utilizzano protocolli per ridurre al minimo i picchi prematuri di LH con la *down-regulation* ipofisaria attraverso i GnRH-analoghi. Introdotti nei regimi di superovulazione per IVF verso la fine degli anni '80, questi si sono progressivamente consolidati come componenti dei regimi standard nella maggior parte dei centri in tutto il mondo.

L'inclusione dei GnRH-a nei protocolli di stimolazione ovarica per le ART ha portato miglioramenti significativi dei risultati:

- le percentuali di sospensione del ciclo sono diminuite;
- le percentuali di gravidanza sono aumentate.

Infatti, prima che i GnRH-a fossero disponibili, circa il 20% dei cicli stimolati nell'ambito di un programma di IVF venivano sospesi a causa dei picchi prematuri di LH. Usando i GnRH-a per prevenire i picchi di LH attraverso la *down-regulation* e la desensibilizzazione del GnRH-R, questa percentuale è diminuita a circa il 2% e, contemporaneamente, i tassi di gravidanza per ciclo iniziato di IVF sono aumentati.

Diversi protocolli di trattamento sono attualmente in uso: il "protocollo lungo", "corto", "ultracorto" o "ultralungo". Il "protocollo lungo", in cui il GnRH-a è generalmente iniziato nella fase luteale del ciclo mestruale che precede il ciclo di stimolazione e la *down-regulation* avviene dopo 10-15 giorni dalla somministrazione del GnRH-a e prima della fase di trattamento con gonadotropine. È generalmente il regime più efficace e più frequentemente usato, tuttavia presenta alcuni svantaggi quali aumento nel numero di fiale di FSH o di hMG richieste per uno stimolo sufficiente.

I GnRH-ant, al contrario, agiscono attraverso una competizione con il GnRH endogeno per il recettore e, in considerazione dei loro rapidi effetti di blocco si stanno utilizzando sempre di più per le applicazioni suddette.

FARMACOLOGIA

Il GnRH, anche denominato ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRH), è un decapeptide identificato e sintetizzato nel 1971 da Schally *et al.*

Sappiamo che la natura pulsatile del rilascio del GnRH ipotalamico determina e regola la secrezione episodica delle gonadotropine ipofisarie.

Il GnRH nativo è un decapeptide (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) prodotto e rilasciato in maniera pulsatile dal sistema neuronale GnRH secernente, costituito da 1000-3000 elementi neuronali. Nei primati, compreso l'uomo, questi elementi sono localizzati principalmente nel nucleo arcuato dell'ipotalamo medio-basale e nell'area preottica dell'ipotalamo anteriore. Gli assoni dei neuroni GnRH-secernenti inviano proiezioni a diversi siti nel cervello ed una delle proiezioni di maggiore rilievo è quella che dall'ipotalamo medio-basale va all'eminenza mediana, terminando in un plesso di bottoni vascolari sul vaso portale primario che rilascia il GnRH alla cellula gonadotropa. Raggiunta l'ipofisi anteriore attraverso il sistema portale, l'ormone si lega ai recettori specifici sull'adenipofisi, dove stimola la sintesi e la secrezione dell'LH e dell'FSH, indispensabili per la funzione riproduttiva ovarica e testicolare.

Quando viene somministrato, il GnRH provoca un rapido rilascio di LH ed una minore secrezione di FSH. La periodicità e l'ampiezza del ritmo pulsatile della secrezione di GnRH/gonadotropine riveste un ruolo fondamentale nella regolazione delle funzioni gonadiche.

Il GnRH si lega ai recettori specifici localizzati sulla membrana plasmatica della cellula ipofisaria. Il legame induce una dimerizzazione dei recettori e la formazione di piccoli gruppi che vengono internalizzati. Successivamente alla internalizzazione, il complesso ormone-recettore subisce una degradazione nei lisosomi ed una frazione dei recettori viene riportata sulla membrana plasmatica, partecipando così ad un riciclo in relazione alla *up-regulation* dei recettori su stimolo del GnRH.

Una seconda forma di GnRH (GnRH II) è ubiquitaria e mantenuta nella sua struttura indipendentemente dalla specie (dai pesci agli esseri umani), suggerendo che abbia importan-

ti funzioni. In molte specie di vertebrati vi è una terza forma di GnRH (localizzato nel proencefalo dei pesci), indicata come GnRH III, ma nei rettili, uccelli e mammiferi soltanto i GnRH I e II sono apparentemente presenti. Il GnRH II è distribuito in diverse regioni del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP) ed in tessuti non neuronali. Il recettore del GnRH II (GnRH II-R) è stato recentemente clonato dagli anfibi e dai mammiferi. È altamente selettivo per il GnRH II, ha una distribuzione simile al GnRH II nel sistema nervoso e, soprattutto, nelle zone connesse con il comportamento sessuale. È stato trovato anche nei tessuti dell'apparato riproduttivo. Una funzione accertata del GnRH II è l'inibizione dei canali del potassio (K⁺) tramite il GnRH II-R nei gangli simpatici degli anfibi e potrebbe quindi comportarsi, attraverso questo meccanismo, come un neuromodulatore nel SNC. La conservazione della sua struttura in 500 milioni di anni e la sua ampia distribuzione nei tessuti suggeriscono che il GnRH II abbia diverse funzioni in ambito riproduttivo e non riproduttivo, per cui costituisce un settore di ricerca interessante.

Gli aminoacidi del GnRH con funzioni cruciali sono alle posizioni 1, 2, 3, 6 e 10. La posizione 6 è coinvolta nel clivaggio enzimatico, le posizioni 2 e 3 nel rilascio delle gonadotropine e le posizioni 1, 6 e 10 sono importanti per la struttura tridimensionale.

Allo scopo di aumentare la potenza e la durata d'azione del GnRH, tramite modificazioni della struttura molecolare di questo decapeptide, sono stati sintetizzati e sono disponibili per l'uso clinico più di 2000 analoghi con proprietà agoniste o antagoniste (Tab. 147-1) sulle cellule gonadotrope dell'ipofisi anteriore per il trattamento di diverse condizioni che richiedono la soppressione temporanea e reversibile o la stimolazione della secrezione delle gonadotropine.

La sostituzione di un aminoacido in posizione 6 o 10 risulta in analoghi con *attività agonista*, mentre la modifica in posizione 2 o 3 risulta in analoghi con proprietà antagoniste. La delezione di un aminoacido in posizione 10, inoltre, aumenta l'affinità di legame degli analoghi.

Gli analoghi sintetici del GnRH con una delezione o una sostituzione dell'istidina nella posizione 2 sono stati indicati

Tab. 147-1. Sequenze aminoacidiche dei GnRH analoghi.

LHRH	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly-NH ₂
Agonisti										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Buserelin	1	2	3	4	5	D-Ser	7	8	9ethylamide	
Goserelin	1	2	3	4	5	D-Ser	7	8		AzGly
Leuprolin	1	2	3	4	5	D-Leu	7	8	9ethylamide	
Triptorelin	1	2	3	4	5	D-Trp	7	8	9	Gly-NH ₂
Nafarelin	1	2	3	4	5	D-Nal	7	8	9	Gly-NH ₂
Antagonisti										
Cetrorelix	D-Nal	D-Phe	D-Pal	4	5	D-Cit	7	8	9	D-Ala
Nal-Glu	D-Nal	D-Phe	D-Pal	4	Arg	D-Glu	7	8	9	D-Ala
Antide	D-Nal	D-Phe	D-Pal	4	NicLys	D-Niclys	7	Lys(iPr)	9	D-Ala
Ganirelix	D-Nal	D-Phe	D-Pal	4	5	D-hArg	7	hArg	9	D-Ala
AzalineB	D-Nal	D-Phe	D-Pal	4	Phe	D-Phe	7	Lys(iPr)	9	D-Ala

Tab. 147-2. GnRH analoghi studiati per indicazioni ginecologiche

Nome generico	Nome commerciale	Via di somm.	Dosaggio
Agonisti:			
Buserelin	Suprefact (Aventis Pharma)	s.c.	200 µg/die
Goserelin	Zoladex (ICI)	i.n.	300 µg × 4/die
Leuprolide	Lupron (Abbott)	impianto s.c.	3,6 mg/mese
			10,8 mg/3 mesi
		s.c.	500-1000 µg/die
		i.n.	400 µg × 4/die (?)
		i.m. depot	3,75-7,5 mg/mese
			10,25 mg/3 mesi
Nafarelin	Synarel (Syntex)	i.n.	200 µg × 2/die (?)
Triptorelina	Decapeptyl (Ipsen)	i.m. depot	3 mg/mese
	Gonapeptyl (Ferring)	i.m. depot	3,75 mg/mese
		s.c.	0,1 mg/die
		i.m.	3,75 mg/mese
Leuprorelina	Enantone (Takeda)	i.m. depot	3,75 mg/mese
			11,25 mg/3 mesi
		s.c.	0,2 ml/die
Antagonisti:			
Cetrorelix	Cetrotide (Serono)	s.c.	0,25 mg/die
		s.c.	3 mg in dose singola
Ganirelix	Orgalutran (Organon)	s.c.	0,25 mg/die
		s.c.	3 mg in dose singola

come *antagonisti* competitivi dell'ormone nativo, per via della loro capacità di legarsi, ma non di attivare, il GnRH-R. Ulteriori sostituzioni alle posizioni 1, 3, 6, 8 e 10 nella molecola sono legate ad aumenti progressivi della potenza antagonista ed in migliori caratteristiche fisico-chimiche.

Quindi, la struttura degli antagonisti, a differenza degli agonisti, che differiscono soltanto per un aminoacido (residuo 6), differisce sostanzialmente da quella del GnRH. Cinque dei dieci aminoacidi sono sintetici ed in configurazione D (Tab. 147-2).

La prima generazione di GnRH-ant aveva lo svantaggio di determinare effetti collaterali, costituiti soprattutto da reazioni anafilattiche dovute al rilascio di istamina. Anche la combinazione strutturale di un N-terminale idrofobico (residui 1, 2 e 3) ed un C-terminale basico/idrofilico (residui 6 ed 8) era considerata responsabile di alcune di queste reazioni incontrate, anche se a un grado inferiore, con la seconda generazione di GnRH-ant. Questo effetto collaterale è stato notevolmente ridotto nella terza generazione, sostituendo l'appropriata combinazione degli aminoacidi alle posizioni 5, 6 ed 8 (Fig. 147-1).

Alla terza generazione di GnRH-ant appartengono il cetrorelix ed il ganirelix, che inibiscono in modo competitivo la secrezione di LH e di FSH dall'ipofisi e dell'estradiolo (E2), bloccando il legame del GnRH al GnRH-R ipofisario con un meccanismo dose-dipendente che è mantenuto dal trattamento continuo e che è reversibile dopo la sospensione della terapia. Nella IVF, le dosi minime efficaci di questi farmaci per prevenire i picchi di LH sono 0,25 mg/die per il protocollo con dosi multiple e 3 mg per il protocollo con singola dose, entrambi somministrati per via sottocutanea (s.c.).

Il cetrorelix ha un basso potenziale di rilascio di istamina. In donne infertili trattate con cetrorelix, la responsività ipofisaria è stata conservata. Durante la somministrazione del GnRH-ant, un regime a dosi crescenti di LH è ottimale per il mantenimento della struttura e della funzionalità del corpo luteo nei primati. Il danno sulla funzionalità del corpo luteo durante i cicli stimolati con hMG sembra essere minore con il cetrorelix che con i GnRH-a.

Il ganirelix è un potente GnRH-ant sintetico di terza generazione, con minime proprietà di rilascio di istamina ed alta solubilità acquosa. La molecola ha un'affinità di legame per il recettore 9 volte più alta ($K_D = 0,4$ nM) rispetto al GnRH ($K_D = 3,6$ nM), ed è stata generalmente ben tollerata negli studi clinici.

Il degarelix (FE200486) è un membro di una nuova classe di GnRH-ant a lunga durata d'azione. Con una singola iniezione s.c. di 0,3-10 mg/kg nel ratto, il degarelix produce una soppressione dose-dipendente dell'asse ipofisi-gonade, come

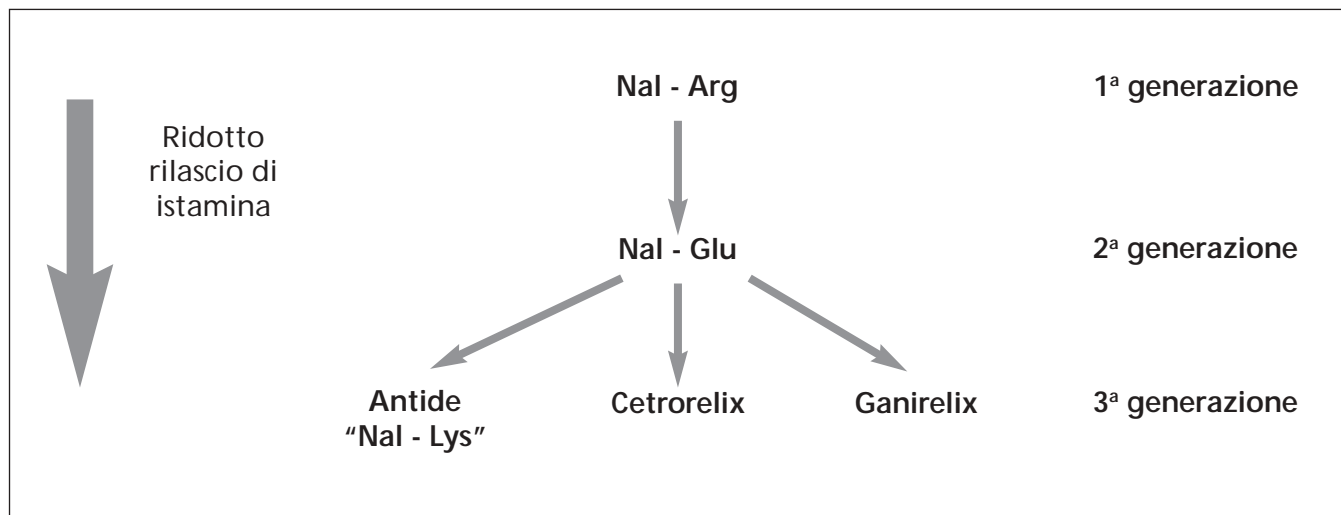


Fig. 147-1. Evoluzione dei GnRH-antagonisti.

rivelato dalla diminuzione dei livelli plasmatici di LH e di testosterone (T). La durata della soppressione di LH aumentava con la dose: nel ratto, una significativa soppressione di LH durava 1, 2 e 7 giorni dopo una singola iniezione s.c. di degarelix a 12,5, 50 o 200 mg/kg, rispettivamente. Il degarelix ha soppresso completamente i livelli plasmatici di LH e di T nei ratti castrati e non, così come nella scimmia rhesus ovariectomizzata (OVX) per più di 40 giorni dopo una singola iniezione s.c. di 2 mg/kg. In esperimenti comparativi, il degarelix ha mostrato una durata di azione più lunga rispetto ai GnRH-antabarelix, ganirelix, cetrorelix ed azaline B.

Il meccanismo d'azione *in vivo* del degarelix consiste in un antagonismo competitivo e la sua azione prolungata è testimoniata dalla continua presenza del farmaco misurabile con tecnica radioimmunologica nella circolazione generale. Contrariamente al cetrorelix e similmente al ganirelix ed all'abarelix, il degarelix ha solo deboli proprietà di rilascio di istamina *in vitro*. Questi risultati dimostrano che le proprietà farmacologiche uniche e favorevoli del degarelix lo rendono un candidato ideale per il trattamento delle patologie correlate agli steroidi sessuali, che richiedono un'inibizione di lunga durata dell'asse gonadotropo.

MECCANISMO D'AZIONE

GnRH

Il meccanismo d'azione del GnRH è dato dal legame con specifiche strutture recettoriali ad alta affinità presenti sulla membrana delle cellule gonadotrope ipofisarie. Il legame del peptide con il recettore determina una microaggregazione recettoriale ed il complesso ormone-recettore viene rapidamente internalizzato per endocitosi. L'attivazione dei recettori da parte del GnRH comporta una cascata di eventi, riguardanti il metabolismo dei fosfolipidi, che identificano attualmente due

sistemi principali che agiscono da secondo messaggero intracellulare. La microaggregazione recettoriale, che segue al legame ormone-recettore, attiverebbe la proteina legante la guanosina, che rappresenta a sua volta un segnale di attivazione per l'enzima fosfolipasi C. L'idrolisi di inositol-fosfolipidi avviata dalla fosfolipasi C porta ad una miscela di diacilglicerolo ed inositolo trifosfato. A questo punto, si identificherebbero le due differenti vie che portano alla liberazione ed alla sintesi delle gonadotropine. L'inositolo trifosfato determina un immediato incremento delle concentrazioni intracellulari di calcio (Ca^{++}), attraverso la mobilizzazione dello ione sequestrato negli organuli intracitoplasmatici. Parallelamente, il diacilglicerolo è idrolizzato ad acido fosfatidico e acido arachidonico. Quest'ultimo è metabolizzato dalle lipoossigenasi, con formazione di derivati dell'acido epossieicosatetrenoico, che determinano l'ingresso selettivo del Ca^{++} extracellulare. Il processo finale di esocitosi dei granuli intracitoplasmatici contenenti FSH ed LH è avviato dal legame del Ca^{++} alla calmodulina. La seconda via del secondo messaggero inizia dalla redistribuzione della protein-kinasi C AMP ciclico (cAMP)-dipendente, dal citoplasma alle membrane, da parte del diacilglicerolo. L'enzima attivato fosforila ed attiva a sua volta un certo numero di proteine che sostengono le funzioni nucleari conducenti alla produzione di RNA messaggero (mRNA) per la sintesi delle gonadotropine (Fig. 147-2).

Il rilascio delle gonadotropine sembra essere bifasico: un picco rapido che si svolge nel primo minuto del legame ormone-recettore è seguito da una seconda fase più sostenuta e duratura.

GnRH-analoghi agonisti ed antagonisti

L'utilità clinica dei GnRH-analoghi è basata sulla loro capacità di bloccare reversibilmente la secrezione ipofisaria di gonadotropine, prevenendo così un picco prematuro di LH. In

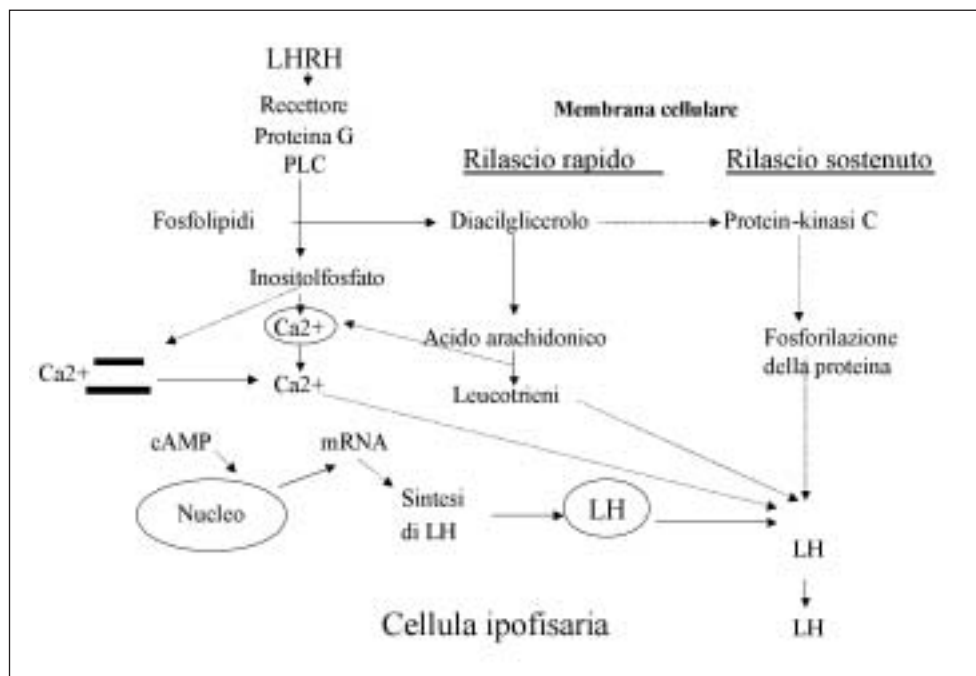


Fig. 147-2. GnRH analoghi: meccanismo d'azione.

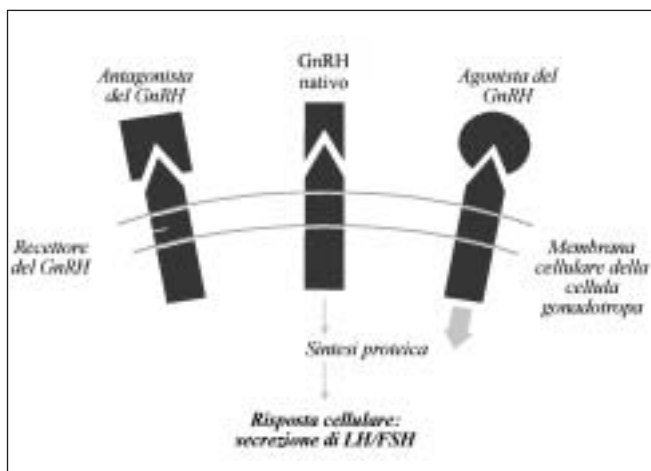


Fig. 147-3. GnRH analoghi: meccanismo d'azione.

tal modo viene evitata la luteinizzazione, che invece è stata frequentemente osservata con i protocolli di stimolazione con sole gonadotropine.

I meccanismi d'azione dei GnRH-a ed -ant sono completamente differenti. Gli "agonisti", dopo un iniziale effetto stimolante (*flare-up*), conducono a desensibilizzazione delle cellule gonadotrope e a una riduzione del numero di GnRH-R sulla membrana delle cellule (*down-regulation*), riducendo quindi il rilascio di FSH e di LH, che a sua volta conduce ad inibizione della produzione di estrogeni e di androgeni, mentre gli "antagonisti" producono un effetto immediato, bloccando competitivamente il GnRH-R (Fig. 147-3).

Una singola iniezione di GnRH-a provoca quindi una iniziale stimolazione delle cellule ipofisarie, con conseguente secrezione di FSH e di LH e la risposta gonadica prevista. Tuttavia, la somministrazione continua o ripetuta di un agonista in maniera non pulsatile o la somministrazione di dosi sovralfisiologiche determina l'inibizione dell'asse ipofisi-gonade. I cambiamenti funzionali che derivano da questa inibizione comprendono la *down-regulation* dei GnRH-R ipofisari, la secrezione delle gonadotropine e la diminuita steroidogenesi e gametogenesi (Figg. 147-4 e 147-5).

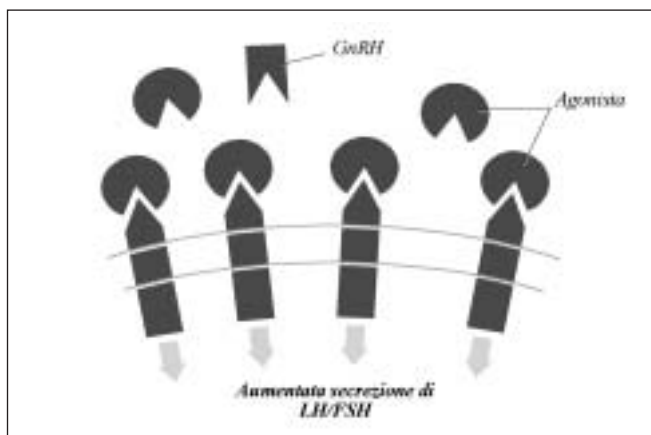


Fig. 147-4. GnRH agonista – Fase iniziale: stimolazione.

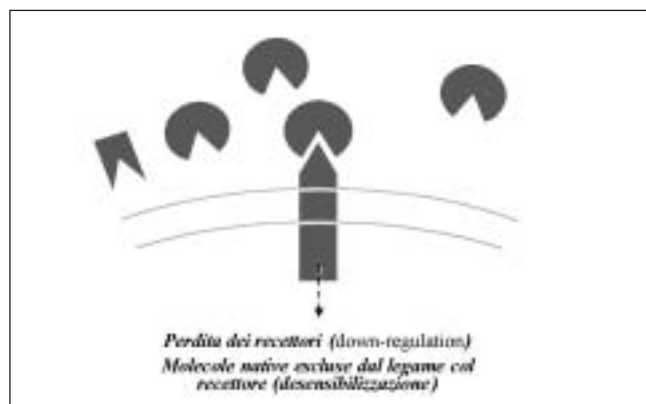


Fig. 147-5. GnRH agonista – Somministrazione cronica: soppressione.

Gli effetti inibitori degli analoghi sono completamente reversibili. L'evidenza dai modelli animali suggerisce che gli agonisti possono anche agire direttamente sui siti bersaglio riproduttivi e non riproduttivi extraipofisari, quali le gonadi, l'utero e la prostata. Tuttavia, nessuna prova documenta che gli agonisti avrebbero questo effetto negli esseri umani.

I GnRH-ant hanno un effetto inibitorio diretto, infatti competono per i GnRH-R ipofisari e li occupano, bloccando così l'accesso del GnRH endogeno e degli agonisti esogeni. Contrariamente ai GnRH-a, i GnRH-ant sopprimono immediatamente le gonadotropine ipofisarie tramite la competizione per il GnRH-R e consentono una certa flessibilità nel grado di soppressione ipofisaria-gonadica. Inoltre, la sospensione del trattamento con GnRH-ant conduce a un rapido recupero dell'asse ipofisi-gonade (Fig. 147-6).

Dopo somministrazione del GnRH-ant, i livelli sierici di FSH e di LH diminuiscono entro qualche ora. Tuttavia, l'adenoipofisi mantiene la sua responsività ad uno stimolo con GnRH dopo pretrattamento con un antagonista. A causa del blocco competitivo del GnRH-R a seguito della somministrazione dell'antagonista, i livelli di LH (e a un grado inferiore quelli di FSH) cadono rapidamente. Inoltre, la funzionalità ipofisaria si normalizza subito dopo la cessazione del farmaco. Questo differente meccanismo farmacologico dei GnRH-

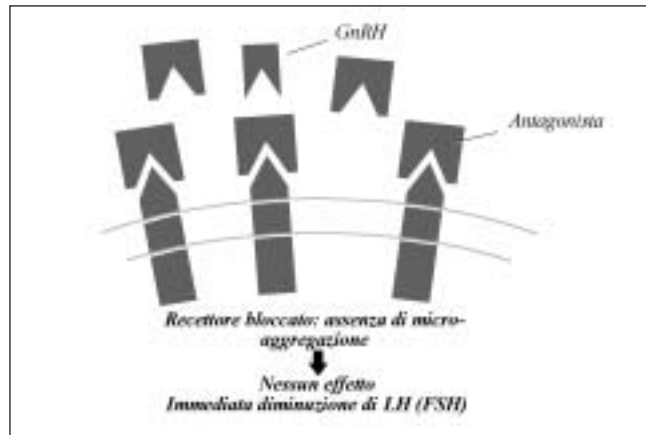


Fig. 147-6. GnRH antagonista – Fase iniziale: soppressione immediata.

ant rende possibili nuovi approcci alla stimolazione ovarica ed alla terapia delle malattie correlate agli steroidi sessuali. L'azione diretta e rapida dei GnRH-ant, la soppressione dose-dipendente di LH ed FSH e il rapido ripristino della funzionalità ipofisaria dopo la cessazione dell'uso degli antagonisti può abbreviare e semplificare il trattamento farmacologico dell'IVF, con meno probabilità di effetti collaterali o di complicazioni. Gli antagonisti possono essere utilmente applicati per altre indicazioni ginecologiche, quali la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Le possibilità di un trattamento vantaggioso di lunga durata aumenteranno considerevolmente se si dimostrerà possibile sviluppare una formulazione ad azione continua.

FARMACOCINETICA

La secrezione ipofisaria delle gonadotropine è controllata dal GnRH. Gli studi iniziali indicavano che l'LH viene rilasciato in maniera pulsatile, in conseguenza della secrezione episodica di GnRH. Poiché il GnRH viene immesso direttamente nel sistema portale ipofisario, i livelli di GnRH nella circolazione periferica non corrispondono al suo *pattern* di rilascio.

Il *pattern* di rilascio delle gonadotropine nella donna varia durante le fasi del ciclo mestruale. Tipicamente, nella fase follicolare precoce le pulsazioni di LH si verificano ad intervalli lunghi (approssimativamente, ogni 60-90 minuti) e sono di ampiezza moderata. Entro la fase follicolare media, la frequenza delle pulsazioni di LH aumenta a circa una ogni 60 minuti, ma l'ampiezza di ogni impulso diminuisce. Verso la fine della fase follicolare, l'ampiezza delle pulsazioni di LH aumenta considerevolmente. Nella fase luteale precoce, la frequenza delle pulsazioni di LH rallenta notevolmente, come evidenziato dall'aumento dei livelli di progesterone (P).

Il GnRH ha una breve durata, con un'emivita plasmatica di 2-5 minuti, dovuta a rapida degradazione enzimatica da parte delle peptidasi, che interagiscono con il peptide nella posizione 6, e viene eliminato tramite filtrazione glomerulare; piccole quantità immutate del farmaco (4%) compaiono nelle urine.

La farmacocinetica e la farmacodinamica del GnRH-ant cetrorelix dopo singola e multipla somministrazione s.c. di dosi differenti sono state studiate in volontarie sane che hanno ricevuto 0,25, 0,50 o 1 mg del farmaco, in un primo ciclo mestruale in dose singola e in un secondo ciclo con dosi multiple (ogni giorno fra il 3° ed il 16° giorno del ciclo).

Dopo somministrazione singola di ogni dose, la concentrazione massima (Cmax) di cetrorelix è stata raggiunta dopo 1 h, ed aumentava linearmente con la dose. L'emivita terminale mediana variava da 5 a 10 h nei tre gruppi di dosi diverse. Le concentrazioni di FSH, LH, E2 e P erano sopresse, con un *nadir* a 6-12 h dopo somministrazione del cetrorelix.

Anche durante le somministrazioni multiple, la Cmax ha mostrato una linearità con la dose. L'emivita terminale mediana del cetrorelix variava fra 20 e 80 h. Una soppressione dose-dipendente delle concentrazioni di FSH, LH ed E2 è stata osservata durante il trattamento. Dopo somministrazioni multiple l'ovulazione è stata ritardata per 5, 10 e 13 giorni nei gruppi di dosi da 0,25, 0,50 e 1 mg, rispettivamente.

La biodisponibilità del cetrorelix dopo iniezione s.c. è circa dell'85%. Ha una farmacocinetica lineare, è legato alle proteine per l'85% e ha un'emivita di eliminazione terminale dopo somministrazione s.c. di circa 30 h.

Lo sviluppo di modelli farmacocinetici e farmacodinamici per la soppressione dell'LH e la conseguente variazione del picco di LH ed FSH da parte del cetrorelix nelle donne è stato realizzato anche in uno studio controllato con placebo. Singole dosi s.c. di 1, 3 e 5 mg del farmaco sono state somministrate l'8° giorno del ciclo mestruale naturale. La farmacocinetica del cetrorelix è stata descritta da un modello a 2 compartimenti con un'emivita terminale di $56,9 \pm 27,1$ h. La variazione media nel picco di LH era di 4,1, 7,5 e 9,3 giorni con le dosi di 1 mg, 3 mg e 5 mg, rispettivamente. Un modello sigmoideo Emax di risposta indiretta è stato sviluppato per la soppressione dell'LH e la variazione nel picco di LH. La concentrazione inibitoria del 50% (per la soppressione dell'LH) e la concentrazione efficace mediana (per la variazione del picco) stimate erano 3,6 ng/ml e 1,6 ng/ml, rispettivamente. La soppressione dell'FSH è stata descritta da un modello simile di Emax, con una concentrazione inibitoria del 50% di 7,25 ng/ml.

Per quanto riguarda la farmacocinetica del ganirelix, la sua biodisponibilità assoluta dopo una singola iniezione s.c. è stata valutata in uno studio randomizzato di fase I, *crossover*. Donne volontarie sane in età riproduttiva sono state sottoposte a due iniezioni separate di 0,25 mg di ganirelix, una s.c. ed una per via endovenosa (e.v.), con un intervallo di 1 settimana fra le iniezioni. Il profilo medio di concentrazione-tempo dopo la somministrazione s.c. era paragonabile a quello dopo somministrazione e.v. La concentrazione media (\pm deviazione standard, DS) ed il tempo medio di occorrenza dopo somministrazione s.c. erano di $14,8 \pm 3,2$ ng/ml e $1,1 \pm 0,3$ h, rispettivamente. Le emivite medie (\pm DS) dopo somministrazione e.v. e s.c. erano molto simili ($12,7 \pm 3,7$ h e $12,8 \pm 4,3$ h, rispettivamente). Valori medi (\pm DS) dell'AUC 0-infinito di 105 ± 11 ng/ml/h e 96 ± 12 ng/ml/h sono stati calcolati per la somministrazione e.v. e s.c., rispettivamente, risultando in una biodisponibilità media assoluta (\pm DS) del $91,3\% \pm 6,7\%$. Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati. In conclusione, il ganirelix è assorbito velocemente ed ampiamente dopo somministrazione s.c., con conseguente alta biodisponibilità assoluta (>90%).

La farmacocinetica e le proprietà farmacodinamiche del ganirelix in dosi multiple sono state valutate in uno studio randomizzato, parallelo (unità di ricerca clinica di fase I) in donne volontarie sane in età riproduttiva. Iniezioni s.c. di 0,125 mg, 0,25 mg o 0,50 mg di ganirelix sono state effettuate una volta al giorno per 7 giorni. I livelli *steady-state* sono stati raggiunti fra i giorni 2 e 3. Le concentrazioni massime, che sono state ottenute circa 1 h dopo il dosaggio, sono aumentate in maniera dose-dipendente ed erano in media 5,2 ng/ml, 11,2 ng/ml e 22,2 ng/ml per le dosi di 0,125 mg, 0,25 mg e 0,50 mg, rispettivamente. I valori medi corrispondenti in un intervallo di dosaggio (24 h) erano 33 ng/ml/h, 77,1 ng/ml/h e 137,8 ng/ml/h, rispettivamente. Dopo l'ultima dose di 0,25 mg di ganirelix, le concentrazioni sieriche di LH, FSH ed E2 erano diminuite al massimo del 74%, del 32% e del 25% 4 h, 16 h e 16 h dopo l'iniezione, rispettivamente. I livelli sierici dell'ormo-

Tab. 147-3. Indicazioni reali e potenziali per l'uso del GnRH e dei suoi analoghi

- GnRH nativo:
 - Test diagnostici
 - Induzione dell'ovulazione (pulsatile)
 - Pubertà precoce
 - Ipogonadismo ipogonadotropo maschile
 - Criptorchidismo
- Analoghi del GnRH:
 - Ovulazione:
 - Induzione (PCOS, IVF)
 - Soppressione (contraccezione?)
 - DUB
 - Irsutismo e virilizzazione
 - Sindrome premestruale (PMS)
 - Endometriosi e adenomiosi
 - Leiomiomi
 - Neoplasie ormono-dipendenti:
 - Mammella
 - ? Endometrio ed ovaio
 - Prostata

? = indicazione ancora in fase di verifica

ne sono ritornati ai valori di pretrattamento entro 2 giorni dopo l'ultima iniezione. In conclusione, la farmacocinetica del ganirelix era dose-dipendente entro i valori della dose studiati. Le iniezioni multiple hanno provocato la soppressione immediata delle gonadotropine, che è stata rapidamente invertita dopo la sospensione del trattamento.

APPLICAZIONI CLINICHE

Il GnRH ed i suoi analoghi possono essere utilizzati in molte condizioni cliniche (Tabb. 147-3 e 147-4).

Usi diagnostici

L'iniezione di GnRH nativo nell'uomo o nella donna determina una risposta immediata che può essere usata per valutare la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade in diverse condizioni neuroendocrine associate ad amenorrea e sterilità. Questo test di stimolazione è stato usato nel tentativo di differenziare i disturbi ipotalamici dalle insufficienze ipofisarie primitive. I risultati di questo test dovrebbero essere interpretati con attenzione ed essere considerati insieme ai risultati di altre valutazioni cliniche e di laboratorio. Non esi-

ste però un consenso per quanto riguarda il dosaggio di GnRH da utilizzare, né i criteri di lettura della risposta al test. Prevalentemente, vengono utilizzati 25 o 50 µg in bolo per via e.v.; come parametri di analisi si valutano: il picco massimo di LH, l'area sottesa alla curva, il rapporto tra picco massimo di LH e di FSH o tra area di LH e di FSH. Molti Autori concordano nel ritenere significativo un rapporto LH/FSH al picco $\geq 0,70$ con 25 µg e ≥ 1 con 50 µg.

Induzione della mono-ovulazione e della super-ovulazione per tecniche di riproduzione assistita

GnRH

La somministrazione pulsatile di GnRH in dosi fisiologiche ad una frequenza che mimi il rilascio endogeno stimola le ovaie. Infatti, la somministrazione di GnRH in maniera pulsatile per mezzo di una pompa di infusione computerizzata sia per via s.c., 5-20 µg ogni 90 minuti, che per via e.v., 20-25 µg ogni 90 minuti, può indurre l'ovulazione nelle condizioni anovulatorie, quali l'amenorrea ipotalamica e la PCOS.

GnRH-agonista

La terapia combinata con GnRH-a e gonadotropine è largamente applicata anche per la stimolazione ovarica nella IVF. Questo regime si è dimostrato particolarmente efficace nel ridurre la percentuale di cicli sospesi per picchi prematuri di LH. Altri benefici della terapia di combinazione con GnRH-a e gonadotropine sono la soppressione del rilascio endogeno delle gonadotropine, il prelievo di un maggior numero di ovociti, la riduzione del numero di cicli annullati e l'aumento della percentuale di gravidanze. Poiché gli effetti soppressivi della somministrazione del GnRH-a persistono durante la fase luteale, è necessario il supporto di questa fase.

L'uso dei GnRH-a per la stimolazione ovarica segna in qualche modo l'inizio di un approccio più moderno della riproduzione assistita. I picchi prematuri di LH erano responsabili della ridotta efficacia della stimolazione ovarica da parte delle sole gonadotropine nell'ambito di un programma di IVF. Allo stesso tempo, influenzavano negativamente la qualità degli ovociti e degli embrioni e, di conseguenza, la percentuale di gravidanze ottenute. L'introduzione del trattamento con GnRH-a ha risolto la maggior parte di questi problemi e la percentuale di cicli stimolati che devono essere sospesi per una luteinizzazione prematura è stata considerevolmente ridotta. L'induzione dell'ovulazione è diventata così più pianificabile, in modo che anche la pressione psicologica sulle pazienti ed il carico di lavoro sui medici sono stati in parte ridimensionati. Il trattamento combinato di GnRH-a e gonadotropine rappresenta oggi il *gold standard* terapeutico farmacologico in IVF.

Protocolli clinici

GNRH-AGONISTA

Oggi vengono applicati diversi schemi di trattamento, che comprendono il cosiddetto "protocollo lungo", che mira ad

Tab. 147-4. Altre indicazioni e schemi di trattamento con GnRH antagonisti

- Fibromatosi uterina: 5 mg per 2 giorni, 0,8 mg per 3 mesi.
- Carcinoma ovarico (terapia di seconda linea): 2-10 mg/die (studio americano/tedesco in corso).
- Ipertrofia prostatica benigna: 0,5 mg per 4 settimane.
- Carcinoma prostatico: 10 mg per 2 giorni, 1-2 mg/die, 100 mg/28 giorni con una dose aggiuntiva il giorno 15.

una soppressione ipofisaria completa, ed i protocolli “corto” ed “ultracorto”, in cui si cerca di sfruttare la *flare-up* iniziale delle gonadotropine per la stimolazione ovarica. Fra questi, il “protocollo lungo” è solitamente quello più efficace ed attualmente il più usato. In Germania, per esempio, più del 70% di tutti i cicli di stimolazione effettuati per le ART sono realizzati secondo il “protocollo lungo”.

Descriviamo brevemente i quattro protocolli:

- 1) “Protocollo lungo”: prevede l’ottenimento della desensibilizzazione ipofisaria mediante la somministrazione del solo GnRH-a e, a soppressione avvenuta, viene indotta la superovulazione mediante le gonadotropine. La somministrazione del GnRH-a può essere iniziata in fase medio-luteale (21°-23° giorno del ciclo) o in fase follicolare precoce (entro il 3° giorno). La temporanea desensibilizzazione ipofisaria si ottiene mediamente in 10-12 giorni se l’analogo è stato iniziato in fase medio-luteale, in un intervallo più lungo se si è iniziato in fase follicolare precoce. L’avvenuta soppressione viene valutata ecograficamente (assenza di formazioni cistiche funzionali e spessore endometriale minimo) e con verifica dello stato ipoestrogenico ($17\text{-}\beta\text{E}_2 < 30 \text{ pg/ml}$) (Fig. 147-7).
- 2) “Protocollo corto” (*flare up*): prevede la somministrazione di GnRH-a iniziando in fase follicolare precoce contemporaneamente alla gonadotropina, sfruttando così l’effetto *flare-up* di stimolazione del GnRH-a. Il trattamento viene continuato sino alla somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG) (Fig. 147-8).
- 3) “Protocollo ultracorto”: prevede la somministrazione dell’analogo in fase follicolare precoce, associata al trattamento gonadotropinico, ma solo per pochi giorni, dopo di che viene dismesso. In questo caso, è necessario un attento monitoraggio ormonale di P, LH ed E₂, al fine di evitare picchi endogeni prematuri.
- 4) “Protocollo ultralungo”: prevede la somministrazione dell’analogo in formulazione *depot* per almeno 2-3 mesi prima di iniziare il trattamento gonadotropinico. Questo schema è stato proposto nei casi di endometriosi ovarica trattati per via laparoscopica e nei casi di fibromatosi uterina.

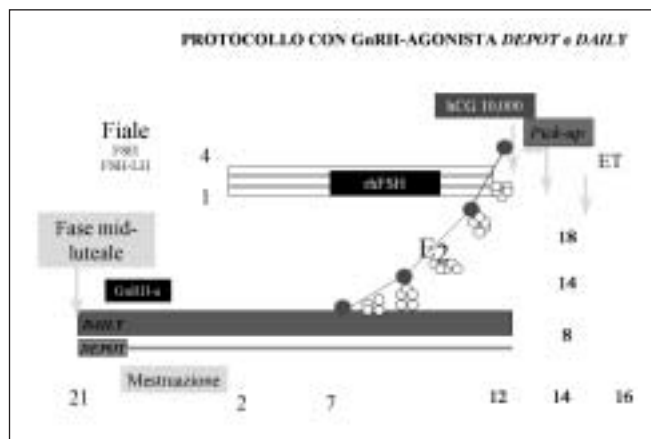


Fig. 147-7. “Protocollo lungo” di stimolazione con GnRH-agonista.

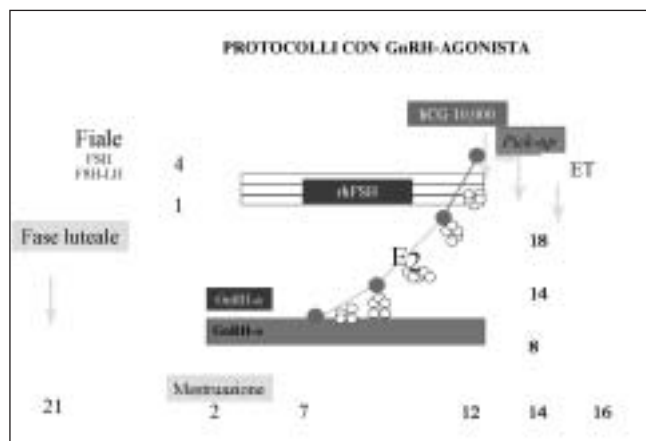


Fig. 147-8. “Protocollo corto” (*flare-up*) ed “ultracorto” di stimolazione con GnRH-agonista.

GnRH-ANTAGONISTA

Si può affermare che la stimolazione ovarica controllata (SOC), che impiega le gonadotropine urinarie o ricombinanti umane in combinazione agli analoghi del GnRH, si è rivelata altamente efficace per le tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA). Tuttavia, il “protocollo lungo” con GnRH-a presenta gli svantaggi di un lungo periodo di trattamento, necessario per l’ottenimento della desensibilizzazione ipofisaria, costi relativamente alti per maggiori quantità di gonadotropine da utilizzare, maggior rischio di insorgenza di sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS).

Più recentemente, i GnRH-ant sono stati proposti nelle tecniche di PMA come parte della procedura di SOC con l’obiettivo primario di prevenire il picco prematuro di LH. I GnRH-ant sono stati somministrati durante la fase follicolare tardiva di cicli stimolati con gonadotropine.

Sono stati studiati due diversi protocolli (Figg. 147-9 e 147-10):

- 1) Nel regime delle dosi multiple (il “protocollo di Lubeca”), piccole dosi dell’antagonista (0,25 mg/die s.c.), iniziando il 6° giorno della stimolazione ovarica con gonadotropine o in presenza di un follicolo di 13-14 mm. L’antagonista viene continuato durante il trattamento con la gonadotropina, sino al giorno dell’induzione dell’ovulazione, mediante hCG.

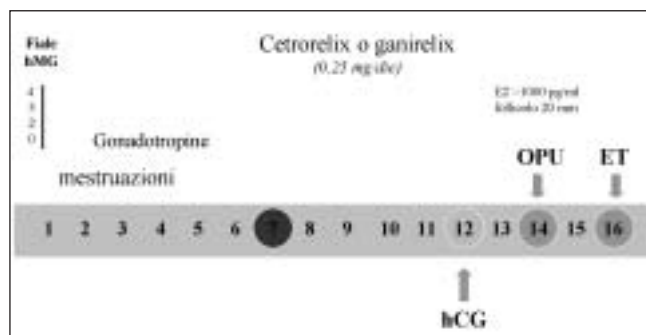


Fig. 147-9. Il “protocollo di Lubeca” di stimolazione con GnRH-antagonista.

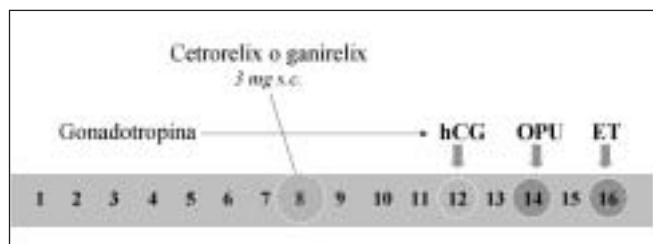


Fig. 147-10. Il "protocollo francese" di stimolazione con GnRH-antagonista.

2) Nel regime della dose singola (il "protocollo francese"), la singola somministrazione di 3 mg s.c. di GnRH-ant è prevista in fase follicolare, il 6° giorno della stimolazione ovarica con le gonadotropine. Se le dimensioni del follicolo non permettono l'induzione dell'ovulazione il 5° giorno dopo l'iniezione, è suggerita una dose supplementare di 0,25 mg una volta al giorno fino al giorno dell'induzione dell'ovulazione.

Con i due protocolli, i livelli rimanenti di LH endogeno sembrano essere sufficienti a mantenere l'effetto fisiologico, ma si assiste a una riduzione dei valori di E2. Questo effetto è correlato alla riduzione dell'LH e sembra influire sui risultati in termini di *pregnancy rate* nei cicli IVF.

In uno studio, dosi del GnRH-ant ganirelix che variavano da 0,125 mg a 2 mg, somministrati per 5 giorni a partire dal 7° giorno del ciclo stimolato, riuscivano a sopprimere il picco endogeno di LH ed a prevenire l'ovulazione prematura. Una buona percentuale di gravidanze ed una bassa percentuale di LH *surges* si sono ottenute quando veniva usata una dose quotidiana dell'antagonista di 0,25 mg.

Uno dei primi rapporti sull'uso dei GnRH-ant in ginecologia è lo studio di Felberbaum et al., che ha esaminato l'applicabilità del cetorelix all'interno di cicli di SOC per evitare il picco prematuro di LH. Pazienti con sterilità da fattore tubarico in programma IVF sono state trattate con hMG e somministrazione concomitante di cetorelix a dosaggi differenti (3 mg, 1 mg, 0,5 mg). Non è stato osservato alcun picco prematuro di LH. Gli Autori hanno concluso che la somministrazione a breve termine del GnRH-ant evita l'insorgenza di un picco prematuro di LH.

In uno studio pilota, per valutare la capacità di una singola iniezione di cetorelix di prevenire il picco di LH prematuro in un programma di IVF quando somministrato in un giorno fisso alla fine della fase follicolare, questi risultati sono stati confermati.

Altre applicazioni dei GnRH antagonisti nella procreazione medicalmente assistita

Uno studio pilota è stato disegnato per determinare se i GnRH-a potessero indurre un picco di LH in pazienti in cui il GnRH-ant era usato per prevenire il picco di LH in donne trattate con stimolazione ovarica ed inseminazione intrauterina (IUI) per sterilità idiopatica. La somministrazione di una singola dose di 0,1 ml di triptorelina invece di 10.000 UI di HCG, ha comportato un picco di FSH e di LH, come pure un aumento del P, nelle pazienti studiate. Il GnRH-a ha indotto quindi, con successo un picco di LH dopo somministrazione del GnRH-ant.

Il primo tentativo di trattare il rischio di insorgenza di una OHSS usando un GnRH-ant è stato descritto nel 1998. Inoltre, nello stesso anno un *case-report* ha riportato la prima gravidanza dopo l'uso del GnRH-ant ganirelix per prevenire un picco prematuro di LH durante l'iperstimolazione ovarica con FSH umano ricombinante (rhFSH). La gravidanza è proseguita normalmente sino ad un'epoca gestazionale di 37 settimane.

Gravidanze evolutive sono state realizzate in donne inserite in un programma di ovodonazione, in cui le donatrici giovani erano state trattate con GnRH-ant e somministrazione di hMG ed hCG per completare la maturazione ovocitaria. Ciò fornisce una nuova alternativa alla stimolazione ovarica, evitando il lungo periodo di desensibilizzazione.

I GnRH-ant sono usati anche nei programmi di crioconservazione degli embrioni in pazienti oncologici per ridurre i tempi della durata del trattamento e poterli inviare più precocemente possibile alla chemioterapia proposta. I regimi convenzionali che usano i GnRH-a necessitano di tempi più lunghi, in quanto richiedono la *down-regulation* ipofisaria prima della somministrazione della gonadotropina, così la durata del trattamento è di circa 20-30 giorni. I GnRH-ant, con la loro azione diretta di blocco recettoriale, comportano una durata del trattamento di induzione dell'ovulazione/IVF ridotta. Questi sono i potenziali usi e vantaggi dei GnRH-ant nell'induzione dell'ovulazione/IVF, quando l'esigenza dell'immediato inizio del trattamento e la sua durata costituiscono fattori critici.

Un'analisi retrospettiva è stata condotta per confrontare le percentuali di gravidanza con ovociti fertilizzati allo stadio di 2 pronuclei (2PN) e successivamente crioconservati. In un protocollo con antagonista e stimolazione ovarica con hMG o rhFSH in coppie infertili che hanno subito un trasferimento di ovociti crioconservati 2PN, le percentuali di gravidanza erano simili, indipendentemente dal fatto che risultassero derivate dai cicli del "protocollo lungo" con hMG (15,4%) e rhFSH (13,1%) o dai cicli del protocollo con l'antagonista con hMG (25%) e rhFSH (17,5%).

Le pazienti *poor responders* da sottoporre a cicli di IVF rappresentano un gruppo di pazienti molto eterogeneo, che ha in comune un'alta percentuale di sospensioni per mancata risposta e basse percentuali di gravidanza. Recentemente, è stato proposto l'uso dei GnRH-ant per determinare se con tali protocolli i risultati clinici fossero migliori e le percentuali di sospensione più basse. Nel gruppo I, le donne ≥ 40 anni erano state trattate con solo FSH/hMG. Nel gruppo II, donne ≥ 40 anni sono state stimulate con FSH/hMG + ganirelix. I risultati dei cicli di IVF prima dell'uso del ganirelix sono stati confrontati con quelli ottenuti dopo la sua introduzione. Le percentuali di sospensione sono state significativamente più basse nel gruppo II (16%) rispetto al gruppo I (67%) ($p < 0,05$). Nelle pazienti con ovociti prelevati, il gruppo II ha avuto un numero significativamente più alto di ovociti recuperati ($7,7 \pm 0,8$ vs $5,3 \pm 0,7$, $p < 0,05$). Tuttavia, il numero di embrioni trasferiti, lo *score* embrionale totale, le percentuali di impianto e di gravidanze evolutive non differivano significativamente fra i due gruppi. Anche se questi erano risultati preliminari, l'aggiunta di GnRH-ant evitava la soppressione ovarica all'inizio della COS e preveniva il picco prematuro di LH a metà ciclo. Quindi, anche pazienti *poor responder* sembrano avere un be-

neficio dall'uso di GnRH-ant in quanto in un numero maggiore raggiungono il prelievo ovocitario, anche se i risultati clinici non sono stati necessariamente migliori.

I GnRH-ant consentono anche l'applicazione ovvero il ritorno a protocolli di stimolazione leggera con clomifene, in quanto l'ipofisi rimane completamente sensibile all'inizio del ciclo. Uno studio prospettico è stato effettuato su pazienti sottoposte a trattamento di IVF usando il protocollo con GnRH-ant (cetorelix) in dosi multiple, il citrato di clomifene (CC) ed hMG o rhFSH. Entrambi i gruppi di trattamento, con hMG e con rhFSH, hanno dato risultati paragonabili riguardo alla dose della gonadotropina, ai giorni di stimolazione ed alla percentuale di gravidanze. Un numero medio di $6,34 \pm 4,4$ ovociti in metafase II è stato prelevato e un numero medio di $2,45 \pm 0,65$ embrioni è stato trasferito. Tuttavia, la percentuale generale di picchi prematuri di LH era del 21,5% (definito come valore di LH >10 UI/l e $p > 1$ ng/ml), il che è pesante nella pratica clinica. Aumentare la dose quotidiana di cetorelix da 0,25 a 0,5 mg potrebbe far diminuire il numero di picchi prematuri di LH. I protocolli di stimolazione leggera con clomifene dovrebbero quindi essere usati con cautela.

È riconosciuto che aumentati livelli plasmatici di LH hanno effetti negativi sulla fertilità delle donne con PCOS. Infatti ad un più basso numero di gravidanze spontanee si associa un numero maggiore di aborti. L'IVF hanno fornito altre conoscenze sul ruolo del *pattern* secretivo dell'LH in donne con PCOS. Il numero di ovociti prelevati, la percentuale di fecondazioni e di *cleavage* sono più bassi nelle pazienti con PCOS che vengono sottoposte ad IVF e ciò è inversamente correlato con il rapporto FSH/LH. Queste risposte anomale vengono corrette quando la secrezione endogena di LH è soppressa. D'altra parte, l'impianto e la percentuale di gravidanze dopo IVF sono simili a quelli osservati nelle donne di controllo. Pertanto protocolli con GnRH-ant sono utili in pazienti PCOS in quanto, in uno studio, determinano un calo significativo nella concentrazione plasmatica di LH entro poche ore dalla prima somministrazione del GnRH-ant (cetorelix) ($p < 0,005$). Inoltre, nessun picco di LH è stato rilevato nelle pazienti in un qualsiasi momento del periodo di trattamento mantenendo una normale follicologenesi.

Una meta-analisi è stata effettuata per valutare se vi è una riduzione dei casi di OHSS e/o una riduzione nella percentuale di gravidanze. Vi era una riduzione significativa dei casi di OHSS negli studi sul cetorelix (*odds ratio*, OR, 0,23; 95% intervallo di confidenza, CI, 0,10-0,54), non riscontrata con il ganirelix (OR 1,13; 95% CI 0,24-5,31). La percentuale di gravidanze per ciclo era significativamente più bassa nei protocolli con ganirelix che nel "protocollo lungo" (OR 0,76; 95% CI 0,59-0,98). Gli studi che utilizzavano il cetorelix hanno mostrato risultati abbastanza simili e non significativamente differenti per l'antagonista ed i gruppi con il "protocollo lungo" per quanto riguarda la percentuale di gravidanze per ciclo (OR 0,91; 95% CI 0,68-1,22). Dai dati si può concludere che il cetorelix riduce l'incidenza dei casi di OHSS e ha la stessa percentuale di gravidanze del "protocollo lungo".

Gli studi randomizzati controllati che paragonano i diversi protocolli dei GnRH-ant con i GnRH-a nei cicli di fecondazione assistita sono stati inclusi in una revisione della *Coch-*

rane. Rispetto al "protocollo lungo" con GnRH-a, l'OR totale per la prevenzione dei picchi prematuri di LH era 1,76 (95% CI 0,75, 4,16), che non è statisticamente significativo. Vi erano significativamente meno gravidanze cliniche nelle pazienti trattate con il GnRH-ant (OR 0,78, 95% CI 0,62, 0,97). Vi era una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di OHSS grave (RR 0,36, 95% CI 0,16, 0,80) usando i regimi con l'antagonista rispetto al "protocollo lungo" con GnRH-a.

Le conclusioni sono state le seguenti:

- il nuovo protocollo con GnRH-ant (cioè con l'inizio dell'antagonista fissato il giorno 6 della stimolazione con la gonadotropina) è un protocollo corto e semplice, con una riduzione significativa dell'incidenza di OHSS grave, ma con una percentuale di gravidanze più bassa rispetto al "protocollo lungo" con GnRH-a;
- vi è una differenza non significativa fra i due protocolli per quanto riguarda la prevenzione del picco prematuro di LH;
- il risultato clinico può essere ulteriormente migliorato, sviluppando regimi dell'antagonista più flessibili che considerano le caratteristiche individuali delle pazienti; il regime flessibile del GnRH-ant dovrebbe essere il campo di ricerca nell'immediato futuro.

Le Figure 147-11 e 147-12 riportano il protocollo di uno studio multicentrico-multinazionale di fase III con i relativi risultati.

I nuovi GnRH-ant sono privi di effetti collaterali e sopprimono la secrezione di LH entro poche ore senza un effetto di *flare-up*. Questa azione dura per 10-100 ore. Quando i GnRH-ant sono associati a GnRH pulsatile e.v., questa combinazione sopprime l'effetto del GnRH endogeno e, a causa della competizione per i GnRH-R, ristabilisce una frequenza normale della secrezione di LH.

In conclusione, la combinazione del trattamento con GnRH-ant e GnRH pulsatile può ristabilire il *pattern* secretivo normale di LH in pazienti con PCOS.

Esiti delle gravidanze

I GnRH-ant si sono dimostrati sicuri ed efficaci, senza effetti avversi sul prodotto del concepimento negli studi animali. È ancora limitata l'esperienza sugli esiti della gravidanza nell'uomo. Un rapporto preliminare include dati di *follow-up* delle pazienti trattate con il GnRH-ant ganirelix durante la

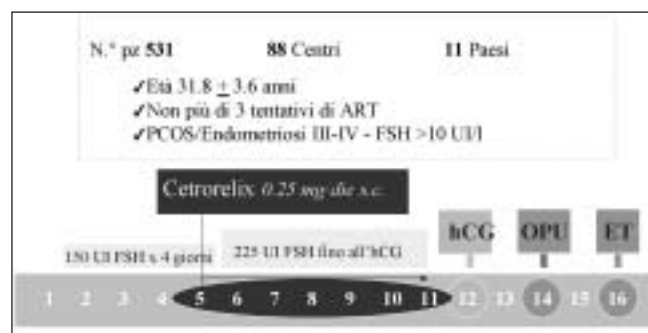


Fig. 147-11. Protocollo dello studio multicentrico-multinazionale di fase IIIb.

■ Durata della stimolazione	10 ± 3.5 giorni
■ Durata del cetrorelix	6.5 ± 3.3 giorni
■ Somministrazione di hCG	92.5%
■ Ovociti	88.3%
■ Transfer embrionario	79.5%
■ Percentuale di gravidanze	22% (ciclo)
	27% (paziente)
■ Aborti	11.3%
■ Gravidanze ectopiche	5.2%
■ Aumento dell'LH	1.5%

Fig. 147-12. Risultati dello studio multicentrico-multinazionale di fase IIIB.

stimolazione ovarica per IVF. Le pazienti sono state randomizzate in uno studio multicentrico, in doppio cieco, sul girelix a sei differenti dosaggi che variavano da 0,0625 a 2 mg. Il *follow-up* delle pazienti gravide ha rivelato il 9% di aborti. L'epoca gestazionale media era di 39,4 settimane per le gravidanze singole e di 36,6 settimane per le gravidanze multiple. Un peso alla nascita <2500 g è stato segnalato per l'8,7% ed il 54,2% dei bambini nati da parto singolo o gemellare, rispettivamente. È stata diagnosticata una malformazione congenita maggiore; un bambino con la sindrome di Beckwith-Wiedemann (onfalocele e macroglossia). Sette malformazioni minori sono state segnalate in 5 bambini. In questo primo studio di *follow-up*, l'incidenza di esiti ostetrici e neonatali avversi è stata paragonabile alle incidenze riportate per le gravidanze da IVF.

Vantaggi

L'uso dei GnRH-ant offre diversi potenziali vantaggi sui GnRH-a. Invece della *down-regulation* e della desensibilizzazione, i GnRH-R sulla membrana cellulare vengono bloccati. Non vi è iniziale stimolazione (*flare-up*), il periodo di trattamento può essere più corto e vi è la possibilità che possano essere richieste dosi più basse di gonadotropine. I vantaggi principali per le donne trattate con GnRH-ant sono la possibilità di evitare gli effetti collaterali da soppressione ormonale (p. es., vampate di calore) e la convenienza del regime di dosaggio, compreso il fatto che:

- nessun pretrattamento è richiesto prima dell'uso della gonadotropina;
- i risultati degli studi clinici, ad oggi, indicano che con il GnRH-ant e le gonadotropine i regimi terapeutici sono di minore durata,
- con un minor numero di iniezioni e possibilmente meno gonadotropine, si possono raggiungere buoni risultati clinici;
- le percentuali di fecondazione >60%, così come quelle di gravidanza clinica di circa il 30% per embryo transfer, risultano molto promettenti;
- la secrezione di E2 tende a ridursi ma non è sostanzialmente compromessa dai GnRH-ant, usando il rhFSH come protocollo;

- l'incidenza di un picco prematuro di LH è inferiore al 2%, mentre la responsività ipofisaria rimane conservata, permettendo l'induzione dell'ovulazione da GnRH o da GnRH-a;
- i GnRH-ant sono stati promossi sulla base del fatto che eliminano l'esigenza di una *down-regulation* a lungo termine, si inseriscono nel naturale ciclo mestruale, riducono il rischio di OHSS ed evitano i sintomi da soppressione ormonale. Tutto ciò è sostenuto dai dati pubblicati.

Vi è un'ampia varietà di effetti funzionali e morfologici degli antagonisti del GnRH anche sull'ovaio. Gli effetti, indicano che diversi fattori possono essere coinvolti nei vari processi. Tali fattori sono:

- il tipo e la dose dell'analogo;
- i diversi regimi di somministrazione;
- le condizioni dell'ovaio al momento dell'esposizione;
- i tipi di cellule ovariche nei sistemi *in vitro*;
- il pretrattamento ormonale di queste colture;
- il tipo di stimolazione ormonale effettuata sulla coltura *in vitro*;
- ulteriori differenze metodologiche negli esperimenti;
- variazioni fisiologiche nella quantità di GnRH-R, che dipende dalla specie e/o dal momento del ciclo.

Con il crescente numero di pazienti che usano gli antagonisti del GnRH nelle tecniche di PMA, ci sarà un numero sempre maggiore di gravidanze esposte a questi farmaci. Sino ad ora, non sembra esservi un rischio aumentato di difetti alla nascita o di gravidanze interrotte fra quelle esposte alla terapia quotidiana a basse dosi di GnRH-a nelle prime settimane della gestazione.

I GnRH-ant sono costosi ma vi può essere un certo beneficio economico in quanto è limitato il periodo di utilizzo.

Implicazioni nel trattamento con GnRH-analoghi agonisti ed antagonisti

SVANTAGGI

L'impiego del GnRH-ant facilita l'esecuzione di un protocollo breve e semplice per la stimolazione ovarica nella fecondazione assistita. Tuttavia, in considerazione dei dati disponibili, i regimi con GnRH-ant sono stati associati ad una percentuale un po' più bassa di impianti e di gravidanze rispetto ai protocolli stabiliti con GnRH-a che potrebbe essere legata ad un effetto diretto del farmaco sugli embrioni o sull'endometrio. Ciò rimane l'ostacolo più grande alla loro accettazione generale. Le differenze nei *patterns* sierici di E2 che precedono il prelievo ovocitario sono il fattore contribuyente più probabile.

Uno dei potenziali svantaggi dell'uso di un protocollo che inizia con la somministrazione di un GnRH-a in un giorno fisso del ciclo con una dose fissa è quello di causare problemi di programmazione all'interno dei centri. Per evitare tali implicazioni, alcuni usano programmare il ciclo con i contraccettivi orali, ma ciò influenza la durata del trattamento.

Altri limiti sono correlati ai seguenti punti:

- studi multicentrici hanno dimostrato significative differenze fra i vari centri per quanto riguarda i risultati;

- variazione della dose iniziale;
- il trattamento ottimale con l'antagonista non è stato ancora stabilito.
- Lunga learning curve del protocollo.

Pubertà precoce

Si definisce "pubertà precoce" la comparsa dei caratteri sessuali secondari ad un'età inferiore alla media -2 DS per la popolazione generale (in pratica, prima degli 8 anni).

La maturazione del sistema ipofisi-gonade richiede la stimolazione pulsatile del GnRH. La pubertà precoce idiopatica può essere vista come un disordine endocrino caratterizzato da una prematura attività ipotalamica del GnRH. La soppressione della funzionalità dell'asse ipofisi-gonade è stata l'obiettivo di varie modalità terapeutiche. La somministrazione a lungo termine di GnRH-a è risultata notevolmente sicura ed efficace per la pubertà precoce. Entro 4 settimane dal trattamento con agonista, i livelli puberali ed i *patterns* della secrezione di gonadotropine e di steroidi sessuali ritornano a quelli prepuberali. Un aspetto di grande rilievo di questa terapia è la regressione dei caratteri sessuali secondari e la cessazione del sanguinamento mestruale. Gli effetti della terapia solitamente regrediscono quando il trattamento viene interrotto: la secrezione di gonadotropine e di steroidi sessuali riprende ed il bambino segue la progressione clinica prevista per la pubertà normale.

Diversi GnRH-a sono stati usati per trattare la pubertà precoce (Tab. 147-1).

Si utilizzano di solito i preparati in forma *depot* con una somministrazione mensile, che per praticità e stabilità dei livelli ematici ottenuti, sono sicuramente superiori ai preparati per via intranasale (i.n.), ma anche per via s.c.: leuprolide acetato, 3,75 mg, e triptorelina, 3,75 mg. Sono stati recentemente messi in commercio preparati a somministrazione trimestrale, il cui impiego nelle precocità sessuali è sotto valutazione clinica. Anche la dose terapeutica dei preparati a somministrazione mensile non è ancora omogenea tra i vari protocolli di uso, variando dai 100 ai 300 μ g/kg al mese. È stato proposto di utilizzare 3,75 mg al mese per bambine di peso corporeo superiore ai 20 kg e 1,875 mg al mese (cioè mezza fiala) per bambine di peso inferiore.

Riguardo l'opportunità di un monitoraggio della densità minerale ossea (BMD) nelle bambine in trattamento, si ritiene che la riduzione dei livelli estrogenici rallenti l'accumulo di massa ossea, estrogeno-dipendente, accelerato in questi soggetti. Durante il trattamento con GnRH-a si riduce la massa dell'osso trabecolare, sebbene in maniera reversibile. L'assunzione del GnRH-a sino ad un'età cronologica di 11-12 anni non sembra determinare effetti negativi sul successivo conseguimento del picco di massa ossea.

Endometriosi

La capacità del GnRH di provocare uno stato di ipoestrogenismo con amenorrea reversibile è alla base dell'impiego dei GnRH-a nel trattamento dell'endometriosi; gli impianti endometriali ectopici sono infatti soggetti alle stesse influenze ormonali cicliche dell'endometrio normale. Mentre gli sta-

di lieve e moderato dell'endometriosi associati a sintomatologia algica vengono solitamente trattati con terapia medica, i casi più gravi sono sottoposti a chirurgia ed eventualmente si procede a trattamento medico successivo. Prima dell'avvento dei GnRH-a, i contraccettivi orali, i progestinici di sintesi e il danazolo erano i farmaci maggiormente usati per trattare l'endometriosi.

In vari studi clinici controllati, randomizzati, dosi farmacologiche di GnRH-a utilizzate per almeno 6 mesi hanno dimostrato di indurre amenorrea, anovulazione e regressione dell'endometriosi e dei relativi sintomi clinici associati.

Tutti i GnRH-a hanno rivelato effetti soppressivi simili sull'endometriosi. La percentuale di gravidanze in donne infertili sottoposte a terapia con GnRH-a per sterilità associata a endometriosi è rilevante è quanto meno simile a quella di donne trattate con danazolo o progestinici, con il vantaggio della riduzione degli effetti collaterali. L'ovulazione ritorna alla normalità solitamente entro 2-3 mesi dopo la cessazione del trattamento con GnRH-a.

Circa il 15% delle pazienti presenta una recidiva dei sintomi e richiede un ulteriore trattamento entro 12 mesi dopo un ciclo di 6 mesi di terapia con GnRH. Diversi studi indicano che lo *score* dei sintomi aumenta durante il periodo di 12 mesi di *follow-up*, ma rimane più basso rispetto allo *score* del dolore pretrattamento.

Add-back therapy

Gli effetti negativi del trattamento prolungato con i GnRH-a sul metabolismo osseo sono importanti. L'entità della perdita di osso dipende dalla potenza e dalla dose dei GnRH-a, dalla durata dell'uso e infine dal grado di ipoestrogenismo che deriva dalla terapia. Il riassorbimento osseo è più pronunciato nei siti con un elevato contenuto di osso trabecolare (p. es., ossa lombari). Gli effetti sul metabolismo osseo sono solitamente reversibili e la BMD si avvicina al livello di pretrattamento entro 6 mesi dopo la sospensione della terapia. Tuttavia, una diminuzione significativa nella BMD trabecolare può persistere fino a 9 mesi dopo il trattamento. Di conseguenza, l'effetto di cicli ripetuti di trattamento con GnRH-a sul contenuto minerale osseo costituisce un problema.

Per prevenire l'effetto negativo dell'ipoestrogenismo sul metabolismo osseo e sul sistema vasomotore, è stata proposta la concomitante somministrazione di un progestinico da solo o con un estrogeno (cioè, la *add-back therapy*). Il razionale di questo approccio è la nozione che possono esistere differenti soglie dei livelli di E2 sierico per la soppressione dell'endometriosi, il mantenimento del metabolismo osseo normale ed il *turnover* del calcio. Il valore ottimale di E2 per realizzare questi obiettivi resta da definire meglio, ma l'evidenza preliminare suggerisce che un livello di E2 intorno a 30 pg/ml può essere clinicamente efficace quanto 15 pg/ml per il trattamento del dolore pelvico causato dall'endometriosi. Le strategie per raggiungere un livello di E2 di 30 pg/ml potrebbero includere la combinazione di GnRH-a più *add-back therapy* con E2.

Alcuni studi hanno valutato i GnRH-a più *add-back therapy* con combinazioni di estrogeni e progestinici in donne con endometriosi. In uno studio, non vi era differenza nell'ef-

ficacia del trattamento fra il goserelin acetato da solo ed il goserelin più un regime ormonale *add-back* di 17- β E2 transdermico (cerotti da 25 μ g sostituiti due volte alla settimana) e medrossiprogesterone acetato (MAP) (5 mg/die); tuttavia, un numero significativamente inferiore di pazienti trattate con estrogeno/P più goserelin avevano avuto vampate di calore e riduzione della *libido* rispetto a quelle trattate con goserelin da solo. Similmente, in uno studio controllato con placebo, la combinazione di goserelin e terapia ormonale sostitutiva (HRT) con E2 per via orale (*os*) (2 mg) e noretisterone acetato (NETA) (1 mg) era efficace quanto il goserelin da solo e diminuiva gli effetti fisiologici indesiderati della terapia con GnRH-a.

In generale i dati indicano che i GnRH-a più HRT (*add-back therapy*) sono efficaci quanto i GnRH-a da soli nell'alleviamento dei sintomi pelvici dell'endometriosi e che la *add-back therapy* attenua la perdita di BMD, così come le vampate di calore e la secchezza vaginale associate alla terapia con agonisti. Di conseguenza, l'uso della *add-back therapy* all'inizio della terapia con GnRH per le pazienti con endometriosi sintomatica è consigliabile, specie per trattamenti superiori ai 6 mesi.

Il tibolone è uno steroide sintetico che possiede attività estrogenica, progestinica e androgenica. Anche questo agente è stato usato come *add-back therapy* per prevenire la perdita ossea e gli effetti collaterali sintomatici associati alla terapia con GnRH-a. In studi controllati, a una dose di 2,5 mg/die aggiunti ad un GnRH-a, il tibolone ha ridotto la frequenza delle vampate di calore e degli episodi di sudorazione preservando la BMD, e quando combinato con una dose terapeutica di un GnRH-a, ha avuto un'efficacia nella riduzione dei sintomi dell'endometriosi uguale a quella di un GnRH-a da solo.

Leiomiomi uterini

I leiomiomi o fibromi uterini sono una delle patologie benigne più comuni del tratto riproduttivo femminile. Solitamente, se asintomatici non vengono trattati, a meno che le loro grandi dimensioni, la crescita rapida o l'insorgenza di menorragie inducano ad un trattamento chirurgico. Da tempo è stato evidenziato che la crescita dei leiomiomi è influenzata dagli estrogeni. Infatti, condizioni di ipoeestrogenismo, quali la menopausa, ne limitano la crescita.

In considerazione del fatto che i GnRH-a producono un ipoeestrogenismo marcato, sono stati proposti per il trattamento medico dei leiomiomi (Tab. 147-5). In casi selezionati (p. es., nelle pazienti in peri-menopausa o in quelle ad alto rischio chirurgico o anestesiológico o con forti anemie legate alla menorragia), l'uso dei GnRH-a si è dimostrato utile nell'evitare il ricorso alla chirurgia o nel ridurre il rischio chirurgico (p. es., diminuite dimensioni del tessuto fibromatoso restante) quando l'intervento è necessario.

Numerosi studi hanno dimostrato che il trattamento delle donne con leiomiomi uterini con qualsiasi GnRH-a per un periodo di 3 mesi risulta in una diminuzione nel volume uterino medio del 30-60%. La massima riduzione del volume uterino viene notata solitamente entro il terzo mese di trattamento e l'entità della riduzione è correlata al grado di ipoeestrogenismo raggiunto durante il trattamento.

Tab. 147-5. Indicazioni per la terapia con GnRH analoghi nel trattamento dei leiomiomi

- Riducono le dimensioni del tumore della massa, facilitano l'isterectomia vaginale, o entrambi
- Arrestano il sanguinamento e correggono l'anemia come terapia preoperatoria
- Riducono la perdita ematica durante l'intervento
- Ovviano la necessità della chirurgia nelle donne in peri-menopausa o in quelle ad alto rischio chirurgico
- Riducono i sintomi di dolore e sanguinamento se l'intervento immediato è sconsigliabile

L'effetto di riduzione volumetrica è però relativamente limitato al periodo di ipoeestrogenismo. Infatti, il volume uterino ritorna alle dimensioni pretrattamento entro 3-6 mesi. Quindi, l'obiettivo principale della terapia preoperatoria con i GnRH-a è di ridurre la perdita ematica pre-chirurgia. Secondo alcuni Autori, inoltre, le ridotte dimensioni del mioma rendono l'intervento meno complicato nelle pazienti pretrattate.

La *add-back therapy* non è utile in aggiunta ai GnRH-a per il trattamento delle donne con leiomiomi. Sebbene anche queste donne abbiano gli effetti collaterali associati all'ipoeestrogenismo, l'aggiunta di HRT (estrogeno e P) neutralizza l'effetto desiderato di ipoeestrogenismo necessario per ridurre tale formazione. Studi in corso stanno valutando gli effetti di dosi più basse di HRT o di cicli alternati di GnRH-a e di progestinici per prevenire alcuni degli effetti collaterali negativi della terapia con GnRH-a in questa condizione.

Tumori ormono-dipendenti

La soppressione della secrezione delle gonadotropine con dosi elevate di GnRH-a è stata dimostrata favorevole in alcuni tumori ormono-dipendenti e maligni della mammella, dell'ovaio, dell'endometrio e della prostata (Tab. 147-4). Si ritiene che il meccanismo di azione di questi farmaci coinvolga la diminuita secrezione di gonadotropine ipofisarie e degli steroidi gonadici, con conseguente "castrazione medica". È inoltre ipotizzabile che gli agonisti abbiano un effetto diretto sulla steroidogenesi dei tessuti bersaglio.

L'uso dei GnRH-ant, che causano un'inibizione immediata e dose-dipendente dell'LH e dell'FSH per blocco competitivo dei recettori, ha degli indubbi vantaggi nell'evitare la fase iperestrogenica precedente la desensibilizzazione ipofisaria. Gli studi clinici sulle pazienti sono attualmente in corso e hanno già indicato l'utilità di questa nuova modalità di trattamento.

Irsutismo

L'irsutismo è causato da diverse patologie; tra le varie cause la produzione eccessiva di androgeni da parte delle ovaie o delle ghiandole surrenali e dall'aumentata sensibilità dei follicoli piliferi ai normali livelli circolanti degli androgeni. La maggior parte delle condizioni di iperandrogenismo nelle donne è collegata ad un'aumentata produzione ovarica di an-

drogeni, frequentemente connessa alla PCOS. La soppressione della funzionalità ovarica con i GnRH-a si è rivelata benefica nelle donne irsute.

Oltre a ridurre sostanzialmente l'irsutismo, la terapia con GnRH-a fa anche diminuire i livelli sierici di gonadotropine, del T totale, del T libero e dell'androstenedione. In uno studio, una dose di 2 µg/kg/die di leuprolide ha soppresso al massimo il T sierico e la crescita dei peli nella maggior parte delle donne. Altri studi clinici hanno valutato l'efficacia di una combinazione di analoghi con contraccettivi orali o *add-back therapy*. Sembra che l'aggiunta di questi farmaci alla terapia con GnRH-a riduca ulteriormente i livelli sierici di T, riduca gli effetti collaterali da ipoestrogenismo degli analoghi e risulti in una maggiore riduzione dell'irsutismo.

Sanguinamento uterino disfunzionale

Il DUB è un disturbo comunemente associato all'anovulazione o all'oligo-ovulazione in assenza di patologia organica o sistemica. La soppressione della funzione ovarica da parte del GnRH-a si è rivelata efficace per il trattamento del DUB. In caso di terapia a lungo termine, il GnRH-a può essere supplementato con HRT, per evitare gli effetti collaterali correlati all'ipoestrogenismo.

Ablazione endometriale

I GnRH-a possono trovare un'indicazione nella preparazione ad interventi endoscopici, quali l'ablazione endometriale o la miomectomia isteroscopica. L'ablazione endometriale rappresenta una valida alternativa all'isterectomia in caso di DUB. L'obiettivo di questa procedura è di eliminare sufficientemente o sopprimere il flusso mestruale e consiste nella distruzione dell'intero strato endometriale per mezzo di laser, elettrocauterio, elettroresezione o riscaldamento, lasciando la cavità uterina intatta ma priva di endometrio. Per rendere ottimale l'intervento di ablazione, l'endometrio dovrebbe essere atrofico al momento del trattamento ablativo. Pertanto, sono stati sperimentati i GnRH-a per periodi limitati (1-2 mesi) pre-chirurgia grazie ai loro effetti ipoestrogenici.

Inoltre, in presenza di miomi endocavitari di grosse dimensioni, il trattamento medico preliminare con GnRH-a consente l'allargamento delle indicazioni anche a quei casi di miomi più voluminosi, vista la riduzione a cui i miomi vanno incontro.

Altre indicazioni

La sindrome premestruale (PMS) è stata riportata verificarsi fino all'80% delle donne in età riproduttiva. Tuttavia, se vengono usati rigorosi criteri diagnostici, è suggerita una prevalenza di circa il 5%. Tale condizione è caratterizzata da irritabilità, depressione ed affaticamento, accompagnata da gonfiore, tensione mammaria e/o cefalea durante la fase luteale del ciclo. I sintomi comportamentali comprendono umore labile con tristezza alternata a rabbia, ipersensibilità, crisi di pianto, asocialità, amnesie e difficoltà di concentrazione. I comuni sintomi fisici comprendono acne, disturbi gastrointestinali, palpitazioni, vertigini e disturbi dell'appetito.

L'applicazione dei GnRH-a al trattamento della PMS è basata sia su osservazioni sperimentali della loro efficacia che sull'evidenza che la fluttuazione ciclica nei livelli degli steroidi ovarici determina la manifestazione del sintomo. Inoltre, la PMS scompare dopo la menopausa e non si presenta prima della pubertà.

La somministrazione dei GnRH-a come trattamento a lungo termine per la PMS è stata riportata in diversi studi, ma è stata limitata a causa degli effetti collaterali da ipoestrogenismo, della perdita di BMD e del costo.

Più recentemente, con l'avvento della *add-back therapy*, vi è stata una ripresa di interesse nel trattamento di questa condizione con i GnRH-a. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, 8 donne con PMS grave sono state trattate con un GnRH-a da solo per 2 mesi. Durante i 4 mesi successivi, le donne sono state sottoposte ad (1) estrogeni coniugati equini (CEE), 0,625 mg i giorni 1-25, (2) MAP, 10 mg, i giorni 16-25, (3) CEE, 0,625 mg, i giorni 1-25, più MAP, 10 mg, i giorni 16-25 e (4) placebo per tutto il periodo di trattamento. Come previsto, il trattamento con GnRH-a ha alleviato notevolmente i sintomi della PMS. L'aggiunta di estrogeno, MAP, o una combinazione di questi agenti era ugualmente efficace, mentre il trattamento con placebo da solo era associato ad un aumento dei sintomi rispetto alla terapia con GnRH-a da solo.

I GnRH-a hanno dimostrato di poter neutralizzare l'iperprolattinemia indotta dai microprolattinomi. Questo effetto apparentemente non è esercitato tramite un'azione sulle gonadotropine. Nessun effetto inibitorio simile è stato osservato in donne normoprolattinemiche.

Diversi altri disturbi associati o esacerbati dai cicli mestruali sono stati alleviati dalla somministrazione dei GnRH-a. Tali condizioni comprendono il dolore addominale cronico intrattabile da patologie intestinali funzionali e la porfiria intermittente.

Per la contraccezione ormonale maschile, la somministrazione combinata di GnRH-ant ed androgeni sopprime efficacemente la spermatogenesi fino all'azoospermia.

CONTROINDICAZIONI

Gli analoghi del GnRH sono controindicati in gravidanza ed allattamento, in donne in post-menopausa, nelle pazienti con insufficienza renale o epatica da moderata a severa ed in quelle con ipersensibilità a questi farmaci, ormoni peptidici estrinseci o mannitolo. Finora nessuna interazione clinicamente significativa è stata documentata.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Gli analoghi del GnRH sono potenti agenti terapeutici con una ampia gamma di applicazioni cliniche. Questi farmaci attualmente non possono essere somministrati per *os* perché vengono prontamente distrutti dai processi digestivi, ma possono essere somministrati per via parenterale, tipicamente sotto forma di depositi a lunga durata d'azione, per spray nasale o in pessari vaginali. Sono stati sviluppati e sono disponibili impianti contenenti analoghi del GnRH in grado di assicurare un rilascio lento del farmaco. L'efficacia biologica dei GnRH-a somministrati per spray nasale è soltanto del 2-5% di quella raggiunta dalla via s.c.

Attualmente, è in sperimentazione una nuova generazione di GnRH-ant non-peptidici, che dovrebbe permetterne la somministrazione per *os* e, pertanto, può fornire una maggior flessibilità di dosaggio, bassi costi ed una migliore compliance da parte della paziente.

EFFETTI AVVERSI

GnRH-agonisti

Uno degli effetti collaterali più comuni, conseguente però all'uso prolungato dei GnRH-a, è il severo ipoestrogenismo secondario, che può portare alla insorgenza di quei sintomi (diminuzione della libido, cefalea, turbe mestruali) e di quei fenomeni vasomotori (vampate di calore) e/o di secchezza vaginale, caratteristici del periodo menopausale, sino ad una riduzione del contenuto minerale osseo tanto da rendere necessari trattamenti sostitutivi. In realtà, dato il limitato periodo di utilizzo di tali molecole, almeno nei programmi di fecondazione assistita, tali effetti collaterali non sono significativi. Nelle altre indicazioni, invece, può rendersi necessario il ricorso alla *add-back therapy* per evitare le conseguenze del trattamento a lungo termine.

In una percentuale minima di pazienti, è stata riportata l'insorgenza di un transitorio *rash* cutaneo e di *spotting*. Nelle pazienti di sesso femminile, prevalgono i fenomeni vasomotori. Nell'uomo, sono stati riportati diminuzione della *libido*, impotenza, ginecomastia, diminuzione del volume testicolare.

In una modesta percentuale dei casi si possono inoltre osservare disturbi digestivi (nausea, vomito, epigastralgia, stipsi o diarrea), astenia, cefalea, anoressia, dimagrimento dell'ordine del 3-4%, febbre, sudorazione, alopecia, vertigini, sonnolenza o insonnia, parestesie, dolori generalizzati, sensazione di debolezza agli arti inferiori, disturbi della vista, irritabilità, labilità emotiva, depressione, palpitazioni, edemi periferici, dispnea, lievi reazioni locali transitorie nel sito dell'iniezione, per esempio eritema, prurito ed edema.

Nelle pazienti con carcinoma mammario, può verificarsi recrudescenza del dolore osseo e a livello locale temporanea progressione della malattia dovuta all'effetto *flare-up*. Nell'uomo, durante le prime settimane di trattamento, il paziente con carcinoma prostatico può manifestare talora un peggioramento della sintomatologia clinica, di tipo transitorio, in particolare dolori ossei e sintomi da ostruzione delle vie urinarie, ematuria e, nei soggetti con metastasi ossee, un aumento del dolore o fenomeni di compressione midollare. Ciò giustifica un controllo medico particolarmente attento durante le prime settimane di trattamento. Per la stessa ragione, l'inizio del trattamento in soggetti che presentano segni premonitori di compressione midollare deve essere attentamente valutata. Nel periodo iniziale di trattamento, si può notare anche un aumento transitorio della fosfatasi acida.

Nella donna, la somministrazione regolare ogni 4 settimane di una fiala di triptorelina, 3,75 mg a cessione protratta, determina costantemente amenorrea ipogonadotropa. Il sopraggiungere di metrorragia dopo il primo mese di

trattamento è anormale, in tal caso si suggerisce il controllo del livello di E2 plasmatico e se questo è inferiore a 50 pg/ml, è necessaria la ricerca di eventuali lesioni organiche associate.

GnRH-antagonisti

Gli eventi avversi più comuni che possono verificarsi sono costituiti da reazioni cutanee locali nella sede di iniezione, quali arrossamento, prurito ed edema, generalmente transitorie (di norma scompaiono entro 4 h dalla somministrazione) e di lieve intensità. La frequenza riportata in studi clinici, un'ora dopo l'iniezione, almeno una volta per ciclo di trattamento, è stata del 9,4-12% dopo somministrazioni ripetute di 0,25 mg di GnRH-ant (rispetto al 25% di quelle trattate con GnRH-a per via s.c.). Sono stati inoltre riportati rari casi di reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni pseudo-allergiche/anafilattoidi gravi generalizzate (tosse, eritema diffuso, ipotensione). Sono stati riferiti, occasionalmente, effetti collaterali sistemici, quali nausea e cefalea. Effetti indesiderati riportati in studi clinici, non comuni (<1%) sono stati vertigini, astenia e malessere. Inoltre, sono stati riferiti un caso di prurito ed uno di peggioramento di una eruzione cutanea (eczema) preesistente.

CONCLUSIONI

Il GnRH ed i suoi analoghi forniscono ai clinici un potente approccio terapeutico al trattamento di numerose condizioni patologiche nella medicina della riproduzione. La ricerca di base continua e gli studi clinici identificheranno indubbiamente ulteriori indicazioni per questi farmaci in particolare dopo la recente sintesi dei GnRH-ant con un miglior profilo di tollerabilità.

Gli analoghi del GnRH hanno reso possibili nuovi approcci al trattamento di alcune neoplasie ormono-dipendenti e di malattie e condizioni che derivano da livelli inadeguati degli ormoni sessuali. Nei settori sia della ginecologia che dell'oncologia, lo sviluppo dei sistemi *depot* a rilascio continuo ha svolto un ruolo chiave nell'uso clinico dei GnRH-a.

I GnRH-a sono stati impiegati nei programmi di procreazione medicalmente assistita per prevenire un aumento prematuro dell'LH ed i vari risultati indicano che anche l'uso dell'antagonista nelle ART potrebbe essere interessante.

Una tendenza osservata negli studi è un trend di gravidanze più basso nei cicli con GnRH-ant rispetto ai cicli con GnRH-a. Vi è spazio per un miglioramento in entrambi i protocolli riguardo alla programmazione, al dosaggio dell'antagonista ed al *timing* della sua somministrazione.

Con i GnRH-a fino a che non verranno condotti ulteriori studi, il supporto luteale sembra rimanere obbligatorio. L'esito perinatale sembra simile a quello ottenuto con altri regimi di stimolazione. L'ovulazione indotta con l'hCG può essere ottenuta con GnRH-a per le pazienti a rischio di OHSS, riducendone così le probabilità di insorgenza. Riguardo ai GnRH-ant, i quesiti rimangono per quanto riguarda il tasso di gravidanze, le indicazioni al loro uso in pazienti con PCOS o con scarsa risposta e nella stimolazione ovarica al di fuori della IVF.

Bibliografia

- Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3:CD002808.
- Al-Inany H, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4:CD001750.
- Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002; 17:874.
- Broqua P, Riviere PJ, Conn PM, et al. Pharmacological profile of a new, potent, and long-acting gonadotropin-releasing hormone antagonist: degarelix. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301:95.
- Cittadini E, Gattuccio F, La Sala GB, Palermo R. L'unità ipotalamo-ipofisaria. In: Cittadini E, Gattuccio F, La Sala GB, Palermo R (ed): *La Sterilità Umana*. Palermo, COFESE Edizioni, 1990, pp 19-33.
- Committee for Proprietary Medicinal Products European Public Assessment Report (EPAR): Cetrotide. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products CPMP/2979/98, April 13, 1999.
- Dlugi AM, Miller JD, Knittle J, Lupron Study Group. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Fertil Steril* 1990; 54:419.
- Emons G, Ormann O, Schutz KD. GnRH analogues in ovarian, breast, and endometrial cancer. In: Lunenfeld EB, Insler V (ed): *GnRH Analogues: The State of the Art* 1996. New York, Parthenon Publishing, 1996, pp 95-120.
- Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, et al. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58:888.
- Kiesel L, Runnebaum B. Gonadotropin releasing hormone and analogs. Physiology and pharmacology. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1992; 32:22.
- Millar RP. GnRH II and type II GnRH receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 14:35.
- Olivennes F, Fanchin R, Ledee N, et al. GnRH antagonists in IVF. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30:657.
- Robins JC. Therapies for the treatment of abnormal uterine bleeding. *Curr Womens Health Rep* 2001; 1:196.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of infertility in tertiary care, UK. Evidence-Based Clinical Guideline 6, 2000.
- The Ganirelix Dose Finding Study Group. A double blind, randomized, dose finding study to assess the efficacy of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surge in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Hum Reprod* 1998; 13:3023.